

**ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA/ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTROFICA:**

**REVISION PRELIMINAR DE FACTORES DE RIESGO EN EL MEDIO
AMBIENTE Y MORTALIDAD EN EL CONDADO DE BEXAR, TEXAS**

5 de Marzo de 2002

Preparado por:

**Curtis W. Noonan, Ph.D.
Lakeisha Sykes, M.P.H.
Roberta Hilsdon**

**Sub-división de Investigaciones Sobre la Salud
División de Estudios Sobre la Salud
Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades**

**Traducido por:
Lic. Doris Córdoba Squires
Traductora Acreditada**

CONTENIDO

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCCION | 4 |
| VISTA GENERAL DE ELA | 5 |
| Características Clínicos de ELA | 5 |
| Epidemiología de ELA | 6 |
| ELA Esporádica | 6 |
| ELA Familiar | 7 |
| Focos de Alto Riesgo en el Pacífico Occidental | 7 |
| FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES PARA ENM/ELA | 9 |
| Metales Pesados | 9 |
| Exposiciones a Rastros de Elementos Químicos | 11 |
| Exposición a Solventes y Otras Sustancias Químicas No Agrícolas | 12 |
| Las Ocupaciones Como Una Medida Substituta para Exposiciones Pasadas a Sustancias Químicas | 13 |
| Radiación | 16 |
| Sustancias Químicas Agrícolas | 17 |
| Resumen de Factores de Riesgo Medioambientales Investigados, Relacionados con Kelly AFB | 18 |
| EVALUACION DE MORTALIDAD POR ENM EN EL CONDADO DE BEXAR, TEXAS | 19 |
| Propósito | 19 |
| Métodos | 19 |
| Resultados | 20 |
| Discusión | 24 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| CONCLUSIONES | 26 |
| RECONOCIMIENTOS | 27 |
| BIBLIOGRAFIA | 28 |
| APENDICES | 34 |
| Apéndice A. Estudios para Evaluar los Factores de Riesgo de ELA en el Medio Ambiente | 34 |
| Apéndice B. Proporciones de Mortalidad Estandarizada y 95% de Intervalos Confiabiles | 43 |

INTRODUCCION

Varios ex-empleados de la Base Kelly de la Fuerza Aérea [de aquí en adelante "Kelly AFB", por sus siglas en inglés] y miembros de la comunidad que residen cerca de la base, han expresado su preocupación sobre la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la posible asociación con contaminantes del medio ambiente. Representantes del Capítulo del Sur de Texas de la Asociación de ELA, el Instituto para el Medio Ambiente de la Fuerza Aérea, Análisis de Seguridad y Riesgo Ocupacional [AFIERA, por sus siglas en inglés], del Distrito para la Salud del Area Metropolitana de San Antonio y el Departamento de Salud de Texas, están realizando una evaluación de casos de ELA con conexiones anteriores con Kelly AFB. AFIERA también está apoyando un estudio de mortalidad de ex-trabajadores civiles de Kelly AFB que evaluarán ELA entre otros puntos finales.

Para complementar estos esfuerzos, la Agencia para el Registro de Substancias Tóxicas y Enfermedades ha preparado el informe que aparece a continuación. Este informe comienza con una vista general de ELA, incluyendo sus características clínicas y epidemiológicas. Esta descripción es seguida por una revisión de las publicaciones disponibles sobre factores de riesgo medioambientales sospechosos, asociados con la enfermedad. Finalmente, el informe incluye una presentación de la mortalidad causada por ELA en el Condado de Bexar, en años recientes. Se espera que este informe proporcione un contexto útil, dentro del cual los miembros de la comunidad preocupados acerca de ELA y las potenciales asociaciones con la Base Kelly de la Fuerza Aérea, puedan empezar a buscar respuestas.

VISTA GENERAL DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA/ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

La enfermedad de la neurona motora (ENM) puede describirse brevemente como un complejo de condiciones teniendo como resultado debilidad y desgaste musculares sin tener cambios sensoriales (1). Las neuronas motoras, agrupadas como bajas y superiores, son células nerviosas que transmiten las señales para el movimiento, desde el cerebro y la médula espinal al tejido muscular. Las neuronas motoras bajas proyectan impulsos nerviosos de la médula espinal a los músculos adheridos al esqueleto. Las neuronas motoras superiores proyectan los impulsos nerviosos del cerebro a la médula espinal. ENM se caracteriza por el deterioro progresivo y pérdida de estas neuronas motoras. La pérdida del estímulo del nervio a músculos específicos, resulta en la atrofia y debilidad progresivas que conducen a la parálisis.

La enfermedad de desgaste muscular progresivo, se describió por primera vez en 1850 por Aran, y en 1860 por Duchenne. En 1869, el neurólogo francés Jean-Martin Charcot describió una condición extraordinaria, caracterizada por el deterioro de ambas neuronas motoras, las bajas y las superiores, y a esta condición se le llamó esclerosis lateral amiotrófica (2). El término griego *amiotrofia* se traduce “a- privar, myós-músculo y trophé- sustento”, lo que conduce al desgaste muscular; el término *lateral*, se refiere a un área en la médula espinal donde se localizan las vías de las neuronas motoras; y el término *esclerosis* describe el endurecimiento en la médula espinal que resulta cuando estas neuronas motoras se deterioran (1). En los Estados Unidos ELA es comúnmente llamada “enfermedad de Lou Gehrig” en memoria del famoso jugador de béisbol que murió de ELA en 1941.

Basados en la actual Clasificación Internacional de Enfermedades [ICD-9, por sus siglas en inglés], ELA está incluida dentro de la codificación más general para ENM (335.2). Aunque los datos de mortalidad y otros estudios que utilizan la codificación ICD-9 para la clasificación de la enfermedad, se refirieren a esta categoría más general, ELA representa el 85 por ciento o más, de todos los casos de ENM (3, 4). Además de ELA, se encuentran otras condiciones bajo el término general de ENM. La tabla 1 presenta las enfermedades de la neurona motora comúnmente diagnosticadas y muestra una distribución de la clasificación de dicha enfermedad basada en la caracterización del papel específico de la neurona (1). Si es evidente que sólo la neurona motora baja está involucrada, la condición puede ser llamada *atrofia muscular progresiva* (5). Una condición de la neurona motora baja que causa principalmente parálisis en los músculos de la lengua y la garganta, puede ser denominada *parálisis bulbar progresiva*. Si las neuronas motoras superiores están implicadas, la condición puede caracterizarse como *esclerosis lateral primaria* (5). La mayoría de estas condiciones finalmente progresarán hasta incluir las neuronas motoras superiores y bajas y se le llamará enfermedad lateral amiotrófica, ELA (3).

Características Clínicas de ELA

Las manifestaciones clínicas de ELA dependen principalmente del grado en que las neuronas motoras superiores o bajas estén afectadas. Los síntomas que comúnmente surgen del trastorno

de la neurona motora superior incluyen rigidez, debilidad y a veces temblor de los músculos. Los síntomas de daño en la neurona motora baja, incluyen encogimiento y debilidad; tic nervioso de las fibras del músculo (fasciculación) y pérdida de reflejos de tendón en los miembros afectados (6). A menudo, los pacientes desarrollan primero debilidad y desgaste en una de las extremidades; luego los síntomas progresan, hasta afectar a otras extremidades y, eventualmente, el masticar, tragar, hablar y los movimientos de la cara y la lengua también resultan difíciles (1, 5).

ELA casi siempre es progresiva, conduciendo eventualmente a la muerte. Una causa común de muerte entre los pacientes de ELA es la falla respiratoria o las arritmias cardíacas, debido a insuficiencia de oxígeno. Algunos fallecimientos ocurren como resultado de infección respiratoria, tal como la neumonía. Hay algunos informes raros de pacientes en quienes la enfermedad se estabiliza (7), pero el promedio de supervivencia en la mayoría de los grupos de pacientes que se han evaluado, es de 3 a 5 años (1, 5).

Una de las características extraordinarias de esta enfermedad, es la especificidad con que son afectadas sólo ciertas neuronas involucradas en la función motriz. Otras funciones del sistema nervioso son preservadas, incluso las funciones mentales y cognoscitivas, la sensación y algo de coordinación del movimiento. También se salvan ciertas neuronas motoras, incluyendo aquellas que controlan el movimiento del ojo y algunas neuronas en la médula espinal sacral, dejando el control del intestino y vejiga, así como también la función sexual, relativamente intactos (1).

Epidemiología de ELA

La distribución mundial de ELA puede describirse en tres grupos principales: (1) esporádica; (2) familiar; y (3) la variante del Pacífico Occidental.

ELA esporádica

Se dice que padecen ELA esporádica o clásica, los individuos que no tienen ningún familiar con esta enfermedad. ELA esporádica representa más del 90 por ciento de todos los casos de ELA. Los informes de los Estados Unidos y otros países indican una tasa de incidencia anual de 0.2 a 2.4 por cada 100,000 habitantes y una frecuencia de 0.8 a 7.3 por cada 100,000 habitantes (3). El comienzo de ELA está relacionado con la edad, con la proporción más alta de inicio ocurriendo entre los 55 y 75 años de edad (3, 8, 9). El pronóstico también parece estar relacionado con la edad, con supervivencia levemente mejor entre aquellos de menor edad al comienzo de la enfermedad (3). ELA es más común en los hombres que en las mujeres, con una proporción de 1.5 - 2 a 1 (9, 10), pero recientes estudios han sugerido que esta diferencia según el sexo, está disminuyendo con el tiempo (9, 11).

También se han observado diferencias en la frecuencia de ELA según la raza/etnicidad. Los datos de mortalidad en los Estados Unidos, indicaron que la enfermedad es más común entre los

blancos, comparado con los no blancos (12, 13). Un estudio en México sugirió que la frecuencia de ELA era más baja que en otras partes del mundo (14). Una investigación subsecuente en una clínica especializada de México, D.F., no apoyó estas diferencias; y un estudio de mortalidad en el Condado de Harris, Texas, no mostró ninguna diferencia significativa en las tasas de mortalidad entre hispanos y blancos no hispanos (15, 16).

Investigadores han evaluado el papel de la genética en la etiología de ELA esporádica. En un estudio gemelo efectuado por Graham, los resultados mostraron que el papel genético en ELA esporádica era substancialmente más alto de lo esperado. En este estudio, se estimó que la influencia genética en la etiología de la enfermedad de la neurona motora esporádica, correspondía del 38 al 85 por ciento del riesgo (17). Sin embargo, muchos investigadores creen que ELA esporádica podría ser el resultado de una combinación de factores genéticos y medioambientales (18).

ELA familiar

ELA familiar puede definirse como dos o más casos de ELA que ocurren en la misma familia. Aproximadamente de cinco a diez por ciento de casos de ELA son familiares (5, 19, 20). La ELA familiar se hereda como un autosoma de rasgo dominante, lo que significa que un hijo de un padre con ELA familiar, tiene un 50% de probabilidades de heredar el gene defectuoso. Se atribuye aproximadamente del 15 al 20 por ciento de todos los casos de ELA familiar a una de varias mutaciones en el gene Cu/Zn, SOD (5, 8, 21). Contrario a la ELA esporádica, la ELA familiar es igualmente distribuída entre hombres y mujeres (3). Individuos con ELA familiar también tienen un pronóstico menos favorable que aquéllos con ELA esporádica, con un tiempo típico de supervivencia de uno a dos años (3).

Focos de Alto Riesgo en el Pacífico Occidental

En ciertas áreas del Pacífico Occidental, se ha informado que la incidencia de ELA es de 50 a 150 veces más alta que en otras regiones del mundo (3). Estos focos de alto riesgo incluyen Guam, la Península de Kii de Japón, y Nueva Guinea Occidental. Los pacientes de ELA en estas áreas, a menudo adquieren simultáneamente síntomas o características patológicas similares a las de la enfermedad de Parkinson y a la enfermedad de Alzheimer. El ELA/complejo de demencia Parkinson (ELA/CDP) observado en estas comunidades es clínicamente distinto de ELA clásica. Pacientes que desarrollan ELA/CDP son generalmente más jóvenes y viven más largo tiempo con la enfermedad, (o sea, si la edad en el inicio, es de 46 años, significaría la muerte a los 52 años para las mujeres y 50 años para los hombres) (22). Durante los últimos 40 años, la incidencia de ELA/CDP en estos focos de alto riesgo, ha disminuido sustancialmente a tasas que son sólo ligeramente más altas que en otras regiones del mundo (3). Estos cambios dramáticos en la incidencia de la enfermedad, sugieren la influencia de un factor medioambiental que ha sido alterado con el paso del tiempo. Estos focos han sido investigados extensamente, con la esperanza de identificar factores de riesgo medioambientales que pudieran ser responsables del riesgo elevado en estas poblaciones.

Tabla 1 Clasificación de Desórdenes de la Neurona Motora

| |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESPORADICA |
| <p>Neuronas motoras superiores y bajas Esclerosis lateral amiotrófica</p> <p>Predominantemente neuronas motoras superiores Esclerosis lateral primaria Parálisis pseudobulbar</p> <p>Predominantemente neuronas motoras bajas Atrofia muscular progresiva (parálisis bulbar y atrofia muscular medular) Neuropatía motora multifocal con bloque de conducción Neuropatía motora con para proteinemia Neuropatías periféricas predominantemente motoras</p> <p>Otros Asociados con otros desórdenes degenerativos Atrofia Olivopontocerebelar Enfermedad Azorea (Machado-Joseph) Desórdenes secundarios de la neurona motora</p> |
| FAMILIAR |
| <p>Esclerosis lateral amiotrófica familiar Autosoma dominante Autosoma recesivo (juvenil)</p> <p>Atrofia muscular espinales (AME) AME I: Infantil: enfermedad de Werdnig-Hoffman AME II: Inicio en la niñez AME III: Inicio en la adolescencia: enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander</p> <p>Paresia espásmica familiar (PEF) Mielopatía HTLV-I familiar PEF aislado PEF complicado</p> <p>Desórdenes bioquímicos hereditarios Deficiencia superoxidasa Mutación del receptor andrógeno (síndrome de Kennedy)</p> <p>Misceláneo Artrogriposis <i>xongentia</i> múltiple Parálisis bulbar juvenil progresiva (Fazio-Londe)</p> |
| ELA/COMPLEJO DEMENCIAL PARKINSON |
| <p>Focos en el Pacífico Occidental (Tres focos: Guam, Nueva Guinea Occidental y Península de Kii)</p> <p>Adaptado de los Principios de Medicina Interna, por Harrison, 13a. Edición, 1994 (p 2282).</p> |

FACTORES DE RIESGO MEDIOAMBIENTALES PARA ENM/ELA

El propósito de esta revisión, es presentar la información que se encontró en publicaciones científicas de estudios en humanos, de la enfermedad de la neurona motora/ esclerosis lateral amiotrófica (ENM/ELA) y discutir factores de riesgo medioambientales sospechosos, asociados con esta enfermedad. Las categorías generales de posibles factores de riesgo medioambientales que se han investigado y se evaluarán en esta revisión, son los metales pesados, rastros de elementos químicos, solventes y otras sustancias químicas orgánicas volátiles; la radiación, y sustancias químicas agrícolas. Se han evaluado otros factores de riesgo potencial en publicaciones científicas, incluyendo agentes infecciosos, el fumar, ingestión de alimentos, esfuerzo físico, trauma y contacto con animales domésticos. Estos factores no serán considerados en esta revisión de agentes medioambientales, con la excepción del choque eléctrico como un tipo de trauma porque es relevante para la discusión de la radiación no-ionizante como un factor de riesgo potencial. El Apéndice A, resume los estudios presentados en esta revisión.

Metales Pesados

Es sabido que metales como el plomo y el mercurio tienen propiedades neurotóxicas. La exposición intensa al plomo, está asociada con perturbaciones neurológicas como la encefalopatía y la neuropatía; y hay algunos informes de un síndrome inducido por el plomo, semejante a ENM (23, 24). Estas observaciones comenzaron la especulación de que el plomo u otros metales pesados podrían jugar algún papel en la etiología de ENM.

Algunos estudios de "patrón de comparación" * han sugerido una asociación entre la exposición a metales pesados, particularmente al plomo y al mercurio y el riesgo de ENM, pero esto no se ha observado de forma consistente. Basados en algunas observaciones reportadas por los pacientes, la exposición intensa al plomo, era tres veces más común entre un grupo de pacientes de ENM en centros médicos en Inglaterra, comparada con el patrón de comparación sin ENM de los mismos centros médicos que fueron agrupados por la edad y sexo (25). Un número igual de pacientes con ENM y pacientes sin ENM informó de exposición leve al plomo (25). La relevancia de la asociación observada de exposición intensa al plomo y el riesgo de ENM es difícil de interpretar, ya que los casos expuestos presentaron una preeminencia de la neurona motora baja, y una forma atípica, lenta, de la enfermedad (25). Un estudio en Suecia, también encontró que la asociación con la exposición ocupacional pasada a los metales pesados, era más marcada entre los casos con mayor involucración de la neurona motora baja, pero esta asociación no era evidente al restringir la definición del caso a aquéllos con ambos síntomas, de la neurona motora superior y la baja (26). Otra investigación encontró una elevación en el riesgo

*Nota: Para los fines de esta presentación, la frase "patrón de comparación" significa cierto tipo de estudio o método epidemiológico para evaluar la asociación entre factores de riesgo y la enfermedad .

entre los pacientes de ELA de una clínica de Texas que tenían contacto frecuente con plomo o mercurio, comparada con los pacientes con varias otras enfermedades neurológicas, pero no ELA (27). Estos investigadores realizaron una investigación de seguimiento con un grupo diferente y más grande de pacientes de ENM y observaron muchos más casos que reportaron exposición al plomo y al mercurio que los del patrón de comparación de vecindarios equiparables (28). Dos estudios de la Clínica Mayo encontraron una proporción más alta de casos de ELA que habían estado expuestos a metales pesados, que en el patrón de comparación (29, 30). En uno de estos estudios, una variable compuesta fue calculada para fuentes de plomo en actividades ocupacionales y recreativas, y la estimación del riesgo por una exposición acumulativa de por vida al plomo, de 200 horas o más, fue de 5.5 (95% intervalo confiable de 1.44, 21.0) (30). Finalmente, un estudio de ENM en Escocia, de 103 pares equiparables, compuestos de casos-pacientes, y pacientes-control de comparación, encontró 17 pares en los cuales solamente el caso-paciente informó de exposición pasada al plomo, comparado con 3 pares en los cuales sólo el paciente-patrón de comparación informó de exposición al plomo, rindiendo una proporción de disparidad de 5.7 (95% intervalo confiable 1.6, 30) (31).

Otros estudios del patrón de comparación, no han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la exposición previa a metales y el riesgo de ELA (32-37). Uno de estos estudios ilustró el potencial para prejuicios que pudieran inflar la frecuencia de exposición reportada entre los casos. McGuire y otros (35) presentaron estimaciones de riesgo basadas en la exposición a metales, reportada por algunos individuos y basados en la evaluación de la exposición por un panel de 4 expertos que evaluaron la información del historial de sus trabajos. Los resultados indicaron un riesgo elevado de ELA por la exposición de metales así reportada (la proporción de disparidades = 1.6 para ambos sexos combinados; 2.3 para las mujeres), pero esta elevación en el riesgo no era evidente cuando la exposición estaba basada en la evaluación del panel de expertos (1.2 para ambos sexos combinados; 0.5 para las mujeres) (35).

Las evaluaciones de la distribución de incidencia de ENM y mortalidad no han aportado ninguna evidencia consistente para determinar una asociación entre esta enfermedad y la exposición al plomo u otros metales pesados. La incidencia de ELA en un distrito de cerámica de Italia septentrional, con conocidos niveles altos de plomo en el medio ambiente fue ligeramente más alta que en los distritos circundantes, pero la diferencia no fue significativa (38). Una evaluación similar en un distrito adyacente, con una concentración semejante de industrias de la cerámica y conocida contaminación de plomo, encontró las tasas de incidencia de ELA equivalentes al resto de su respectiva provincia (39). Finalmente, una comparación de tasas de mortalidad por ENM en Estados Unidos, encontró una relación inversa entre la mortalidad por ENM y el porcentaje de residentes del condado empleados en la industria del metal y las tasas de mortalidad en los condados con operaciones en la fundición de plomo, no fueron diferentes del promedio nacional (40).

También se han investigado ocupaciones específicas asociadas con exposiciones a metales como factores de riesgo para ELA. Tres estudios de patrón de comparación, han encontrado que hay muchos soldadores entre los pacientes de ELA (26, 30, 41), pero otro estudio no observó una

asociación con la soldadura (42). No se observaron asociaciones significativas entre ELA y otras industrias relacionadas con metales, como el trabajar con metales o en la fundición de metales (17, 43, 44). Uno de estos estudios encontró una proporción de disparidad de 2.5 para los casos de ENM previamente empleados en la industria de manufactura de metales/industria de herrajes, pero esta estimación era imprecisa y basada solamente en cinco casos y dos patrones de comparación en estas ocupaciones (17).

Varios estudios han examinado la concentración de plomo y otros metales pesados en la médula espinal, músculo, y líquidos biológicos de pacientes de ELA, pero los resultados han sido inconclusos (45, 46). Además, cuando se han observado niveles elevados de ciertos metales en los medios biológicos, es difícil discernir si estas elevaciones indican causalidad o si son una consecuencia del proceso de la enfermedad.

El cromo, y más específicamente el cromo (+6), es una potencial exposición medioambiental identificada, de datos de emisiones aéreas pasadas provenientes de Kelly AFB. No ha habido ninguna evaluación de cromo, como un factor de riesgo potencial para ENM. Sin embargo, no hay ninguna evidencia de que la exposición al cromo afecte adversamente al sistema nervioso y no hay ningún informe de animales o humanos con efectos en el músculo adherido al esqueleto o efectos neurológicos crónicos después de la exposición por inhalación al cromo (+6) (47).

En resumen, ha habido varias investigaciones de exposición a metales pesados, particularmente al plomo, como un factor de riesgo para ELA. Algunos estudios de patrón de comparación demostraron una asociación positiva entre exposiciones pasadas a metales pesados y el riesgo de ELA, pero esto no ha sido observado de forma consistente. Muchos de los estudios anteriores se han basado en el reporte del paciente a exposiciones pasadas a los metales pesados, permitiendo así la introducción potencial de prejuicios que pudieran inflar artificialmente las estimaciones de riesgo. Las investigaciones futuras de metales pesados como un factor de riesgo para ELA deben incluir evaluaciones objetivas de exposiciones en el pasado.

Exposiciones a Rastros de Elementos Químicos Provenientes de la Alimentación

Las observaciones en áreas de alta incidencia de ELA en el Pacífico Occidental han llevado a algunas hipótesis respecto a rastros de elementos químicos. En estas áreas, ha habido reportes de niveles altos en el medio ambiente, de aluminio, y variaciones en los niveles de calcio y magnesio (48), pero los patrones dietéticos de algunas de estas poblaciones no apoyan la teoría de deficiencia de calcio (49). Es más, no existe ninguna evidencia para sostener estas asociaciones entre individuos con formas esporádicas, o clásicas de la enfermedad (46). Los niveles de aluminio en el músculo de 21 pacientes con ELA clásico no mostraron ninguna diferencia del patrón de comparación (50). En un estudio basado en uno de estos grupos, una encuesta sobre la frecuencia de alimentos fue usada para evaluar la asociación entre ELA y los metales esenciales entre otros factores dietéticos. La ingestión de calcio no fue asociada con el riesgo de ELA; tampoco la ingestión de cobre, plomo o zinc (51). En otro estudio de factores

dietéticos tampoco se observó asociación alguna con la ingestión de calcio, pero se encontró que el magnesio en la alimentación protege en contra de ELA (52). Estos estudios dietéticos junto con las observaciones inconsistentes del contenido de metal en el tejido de los pacientes de ELA, no prestan mayor apoyo al papel de rastros de elementos químicos y metales esenciales, pero estos factores no han sido estudiados adecuadamente entre los casos clásicos de ELA.

El selenio se evaluó como un factor dietético potencial asociado con ENM que siguiendo un informe de cuatro casos de ELA en un área escasamente poblada de Dakota del Sur, con niveles altos de selenio medioambiental (53). Sin embargo, se encontró elevado contenido de selenio urinario en uno solo de los casos, y evaluaciones anteriores de tasas de mortalidad por ELA en los Estados Unidos no son consistentes con la heterogeneidad del contenido de selenio en el terreno que se observa en el país (54-56). En una pequeña región de Italia, que había sido accidentalmente expuesta a niveles altos de selenio en el agua potable, se encontraron cuatro casos de ELA, cuando se habría esperado menos de un caso de acuerdo con el tamaño de la población y distribución de edad (57). Finalmente, medidas de selenio en muestras de sangre y tejido fueron elevadas en pacientes de ELA, comparadas con patrones de comparación (58, 59), pero esto no ha sido observado de forma consistente (60-62).

Exposición a Solventes y Otras Sustancias Químicas no Agrícolas

Numerosos solventes y otras sustancias químicas industriales tienen propiedades neurotóxicas, pero es difícil de cuantificar y validar la exposición en el pasado a estos agentes. Varios estudios de patrón de comparación han evaluado el riesgo de contraer ELA entre aquéllos que han reportado exposición ocupacional pasada a los solventes (31, 32, 35, 63). Un estudio en Escocia, comparando los casos de ENM con pacientes sin ENM del patrón de comparación, encontró una elevación de tres veces más de riesgo entre aquéllos que reportaron que ellos "alguna vez tuvieron una ocupación con exposición a solventes o sustancias químicas" (31). Dos estudios en Italia informaron que se había duplicado el riesgo de ENM entre aquéllos que informaron exposición directa o indirecta a solventes orgánicos" y "exposición continua a solventes orgánicos", pero ninguna de estas elevaciones en el riesgo fue estadísticamente significativa (32, 63). Un estudio de patrón de comparación en Inglaterra, encontró un riesgo significativamente elevado para ENM entre aquéllos previamente expuestos a vapores y polvo, pero la exposición real no está bien descrita por los investigadores (64).

Un estudio en los Estados Unidos informó de un pequeño, pero estadísticamente significativo riesgo elevado de ELA entre aquellos que informaron por sí mismos de la exposición a solventes [proporción de disparidades y 95% IC 1.6 (1.1, 2.5)], pero los investigadores no encontraron ningún riesgo elevado cuando se evaluó la exposición total a solventes, por un panel de expertos que revisó el historial ocupacional (35). Sin embargo, la evaluación del panel de expertos de la exposición ocupacional a grupos más específicos de sustancias químicas, encontró estimaciones elevadas de riesgo para alcoholes o acetonas; benceno, tolueno o xileno; y solventes para limpiar o desgrasar (35). Este es el único estudio que evaluó el riesgo de ELA por exposición a

compuestos orgánicos volátiles, individuales, específicamente identificados.

Otros tres estudios que evaluaron la exposición a solventes o sustancias químicas, no observaron asociaciones consistentes entre la exposición en el pasado y el riesgo de ENM (26, 41, 65). Veinticinco pacientes de una clínica de ELA en Minnesota, fueron comparados con pacientes con otras enfermedades neuromusculares, y otro conjunto de patrones de comparación fue seleccionado de las áreas residenciales de los casos de ELA (41). Estos resultados indicaron una asociación positiva con la exposición ocupacional a solventes orgánicos al comparar los casos de ELA con los pacientes de patrones de comparación, pero ninguna asociación similar fue encontrada al comparar los casos a los patrones de comparación en los vecindarios equiparables (41). Un estudio grande en Japón, tampoco encontró ninguna diferencia en la proporción de casos de ENM y los patrones de comparación de vecindarios equiparados que informaron de exposición ocupacional a sustancias químicas (65). Podría discutirse que los patrones de comparación equiparables a casos por vecindario podrían tener exposiciones ocupacionales similares, y de este modo disfrazar las asociaciones, pero los investigadores no proporcionaron suficiente información para evaluar esta posibilidad. Finalmente, un estudio en Suecia, comparando los casos de ENM y patrones de comparación sin ENM no encontró ningún riesgo completo elevado para ENM entre aquellos con exposición ocupacional pasada a solventes, pero los investigadores observaron un riesgo elevado entre los hombres con una historia familiar de enfermedades neurodegenerativas que tuvieron contacto previo con solventes (26). El mismo estudio no encontró ninguna asociación entre ENM y la exposición ocupacional reportada a productos del petróleo, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, o hidrocarburos volátiles mixtos (26).

En resumen, las publicaciones sobre epidemiología ofrecen cierto apoyo para una asociación entre ELA y exposiciones pasadas a solventes orgánicos. Aparte del estudio en Japón (65), estos estudios han encontrado o una asociación débil entre la exposición a solventes orgánicos y el riesgo de ELA, o bien una mezcla de resultados positivos y negativos que variaron según la clasificación de la exposición, la selección del patrón de comparación, o el sub-grupo de casos evaluados. La mayoría de estos estudios padecen de deficiencias con respecto a la caracterización de la exposición y especificidad de la sustancia química.

Las Ocupaciones Como Una Medida Substituta para la Exposición en el Pasado a Solventes u Otras Sustancias Químicas.

Se han usado las ocupaciones pasadas como un sustituto para las exposiciones a solventes o sustancias químicas, pero las ocupaciones y los elementos químicos involucrados han variado. Una revisión de datos de mortalidad en Inglaterra y Gales, encontró un número mayor de lo que se esperaba, de muertes entre trabajadores del (66, 67). Los trabajadores del cuero incluyeron a curtidores, fabricantes de calzado, zapateros, cortadores, plantilleros, costureros y otros fabricantes de productos de cuero (67). Aunque estos estudios de mortalidad fueron incapaces de evaluar las exposiciones específicas, se ha creado una hipótesis de que las exposiciones a

solventes en estas industrias, pueden asociarse con la elevación observada en el riesgo de ELA. La mayoría de los solventes potencialmente neurotóxicos actualmente usados en las industrias del cuero y calzado son el tolueno, acetonas de etilo y metilo y acetato de etilo. Las sustancias químicas previamente usadas en estas industrias, incluían el tricloroetileno, tetracloruro de carbono, benceno, fosfato de triortocresilo, y n-hexano (68). Una revisión de registros médicos en Italia, también encontró una proporción mayor de casos que los patrones de comparación, con la ocupación de curtidores (69).

Sin embargo, no ha sido reportada en forma consistente, una asociación entre el trabajo con cuero y ELA (70-73). No se observó a ningún ex-obrero del cuero entre 161 pacientes de ENM en una región de Escocia, pero basados en la distribución de ocupaciones en la población general, sería de esperarse menos de un ex-trabajador del cuero entre los pacientes (70). Una revisión de fallecimientos entre 3,830 obreros en la industria de botas y zapatos en Inglaterra, no encontró un exceso de mortalidad por ENM (71). En Suecia, no se encontró que hubiera una mayor representación de zapateros y curtidores entre los casos de ELA, cuando se les comparó con la experiencia ocupacional de un grupo de comparación sin ELA (73).

El riesgo para ENM entre individuos ocupacionalmente expuestos a las pinturas, también se ha evaluado, con la suposición de que es más probable que estos individuos hayan estado expuestos a solventes. Un estudio en Inglaterra de parejas de gemelos discordante en cuanto a la enfermedad, encontró de tres a cuatro veces mayor riesgo para ENM entre aquellos con uso previo de la pintura como su ocupación (17). Un estudio de patrón de comparación en Italia, observó que 11 de 512 casos de ENM con una ocupación anterior de pintor de casas y sólo 4 de 512 pacientes del patrón de comparación sin ENM con la misma ocupación, rindiendo una estimación de riesgo estadísticamente significativa para esta ocupación (69). Una revisión de todas las muertes por ENM en Estados Unidos, 1982-1991, reportó una proporción mayor de casos entre mujeres blancas, empleadas en la categoría amplia de pintores, escultores, o artesanos (44). Sin embargo, un estudio en un grupo más grande de patrón de comparación en Suecia, no encontró riesgo excesivo para ELA entre los pintores (26). Un estudio más pequeño en E.U., con recursos estadísticos limitados, tampoco observó una asociación entre individuos empleados en la fabricación de pinturas y pigmentos y el riesgo de ELA (41). Finalmente, estudios en el Reino Unido, no encontraron una proporción mayor de casos de ENM dentro de la ocupación de pintores y decoradores cuando se comparó con la proporción de personas con estas mismas ocupaciones en la población general (67, 70).

Las comunidades cercanas a Kelly AFB, han expresado preocupación sobre la posible exposición pasada al combustible para jet. No se encontró ninguna investigación sobre el combustible para jet como un factor de riesgo para ENM en las publicaciones. Un estudio de fallecimientos en E. U. en 24 estados, encontró un significativo incremento dos veces mayor en la muerte debida a ENM entre pilotos comerciales (74). Los mismos investigadores examinaron a más de 10,000 pilotos de aerolíneas comerciales en los Estados Unidos y Canadá y encontraron un número más alto del esperado, de pilotos que reportaron la enfermedad de la neurona motora (75). Los autores de estos estudios no identifican al combustible para jet como una exposición potencial para los

pilotos comerciales, y estas investigaciones no fueron diseñadas para identificar exposiciones específicas a las cuales pueda atribuirse el riesgo de la enfermedad. Las investigaciones en los Estados Unidos y Suecia, encontraron estimaciones ligeramente elevadas en el riesgo de contraer ENM, para empleados en la industria del petróleo y empleados de gasolineras, pero estos resultados fueron basados en unas pocas observaciones y no lograron importancia estadística (41, 73).

Se han evaluado varias otras ocupaciones con exposición probable a solventes u otras sustancias químicas, pero los resultados relacionados con estas ocupaciones, han sido débiles, imprecisos, y/o inconsistentes. Un análisis de algunos certificados de defunción en los E.U. indicó una proporción mayor que la esperada, de muertes entre varones blancos empleados como ingenieros químicos (44). Esta ocupación no se ha evaluado en otros estudios, pero estudios de patrón de comparación en Suecia y Japón, no encontraron un riesgo significativamente elevado para ELA entre individuos previamente empleados en la industria de fabricación de sustancias químicas (17, 43, 65). La ocupación anterior en la industria de la fabricación de plásticos se observó entre 11 de 518 pacientes de ELA, comparados con tres de 518 amigos, vecinos, o compañeros de trabajo identificados por los casos, rindiendo una elevación estadísticamente significativa en el riesgo (34). Ningún otro estudio ha informado el haber trabajado en la industria de plásticos, como un factor de riesgo para ENM. Investigadores en Italia informaron –aunque no es estadísticamente significativo– el doble en el riesgo para ENM entre los individuos previamente empleados en la industria del hule (69). Otros estudios de patrón de comparación en Suecia y Japón no observaron una elevación en el riesgo para trabajadores en la fabricación de productos de hule (65, 70, 73). En una investigación más grande de patrones de comparación en Suecia, se encontró un débil e impreciso riesgo elevado para ELA entre impresores (43), pero estudios en el Reino Unido y Japón no encontraron ninguna diferencia en la proporción de casos de ELA y patrones de comparación sin ELA que habían informado de una ocupación anterior en imprentas o industrias relacionadas (65, 72). Un estudio en Italia, encontró que seis de 512 casos fueron empleados como peluqueros o peinadoras, comparados con uno solo de 512 pacientes sin ENM (69). En una revisión de fallecimientos por ENM en los Estados Unidos, también se encontró que esta ocupación, con exposiciones potenciales a los tintes y barnices, causaba más víctimas de ENM entre mujeres negras (44). Finalmente, los investigadores de una región en Israel informaron que cinco de once casos de ELA estuvieron empleados en textiles, una industria que empleaba aproximadamente a 3000 individuos en la región (76). Sin embargo, varios estudios de patrones de comparación en Suecia, Italia, y Japón y comparaciones de la distribución proporcional de casos de empleados en la industria textil en el Reino Unido, no apoyaron una asociación entre ENM y la ocupación en esta industria (43, 65, 67, 69, 70).

Hay varias limitaciones que deben reconocerse al usar estudios ocupacionales para identificar los factores de riesgo medioambientales para ENM. Primero, dadas las incertidumbres con respecto al tiempo entre la exposición y el inicio de ENM, no está claro cuándo la exposición relevante pudo haber tenido lugar. Muchos de los estudios ocupacionales citados anteriormente, no tienen el grado de especificidad requerido para caracterizar el tiempo y duración de la exposición. Segundo, los estudios ocupacionales, particularmente aquellos enfocados en el nombre del

empleo o de la industria como el factor de riesgo, son incapaces de identificar sustancias específicas que puedan relacionarse causalmente con ENM. Tercero, es difícil de comparar los estudios ocupacionales de áreas diferentes o períodos diferentes, ya que las exposiciones a agentes específicos podrían variar por el tiempo, nombre del trabajo y categorías, según el país. Finalmente, exposiciones encontradas en la escena ocupacional son a menudo de una naturaleza, intensidad y duración diferentes de las exposiciones encontradas en el medio ambiente.

Radiación

La exposición a radiación ionizante no se ha estudiado extensamente como un factor de riesgo potencial para ENM. En un estudio del Japón, a la exposición ocupacional pasada a radiación ionizante, principalmente en las profesiones de médico o paramédico, se observó ésta en sólo dos de 103 casos de ENM y cinco de 104 patrones de comparación (65). La misma publicación que informa en un estudio separado de patrón de comparación encontró la misma proporción de casos y patrones de comparación que habían sobrevivido a los bombardeos atómicos en Hiroshima o Nagasaki (65). Otro investigador observó una correlación entre tasas de la mortalidad japonesa de ELA y datos en la lluvia nuclear de pruebas de armas nucleares, realizadas en las décadas de 1950 y 1960 en las Islas del Pacífico (77). Sin embargo, la lluvia proveniente de estas pruebas de armas, incluye una variedad de productos de radiación y tales estudios están relativamente limitados en su capacidad para establecer un enlace causal entre las exposiciones específicas y la enfermedad.

La radiación no ionizante, particularmente la de campos eléctricos y magnéticos de la frecuencia eléctrica, también ha sido evaluada como un factor de riesgo para ENM. Informes previos sugirieron una asociación entre la esclerosis lateral amiotrófica y ocupaciones con potencial exposición al campo electromagnético. Revisiones de grupos en los Estados Unidos y Dinamarca, encontraron un riesgo mayor de ENM entre empleados del servicio eléctrico que podrían estar expuestos a campos electromagnéticos (78-80). Un estudio clínico en Suecia, encontró riesgos elevados para ELA entre individuos con más alta exposición al campo magnético (81). Otros estudios de patrones de comparación en los Estados Unidos y Suecia, también observaron el riesgo significativamente elevado para ENM entre individuos empleados en ocupaciones relacionadas con la electricidad (26, 34, 65, 82). Finalmente, un estudio en Escocia encontró una proporción más alta de trabajadores eléctricos y electrónicos entre los casos de ENM cuando se comparó con la distribución de ocupaciones en la población general (70). Los casos observados con estas ocupaciones fueron demasiado pequeños como para hacer comparaciones estadísticas válidas, y una revisión similar de ocupaciones entre muertes por ENM en Inglaterra y Gales no encontró una proporción mayor que la esperada entre los trabajadores eléctricos y electrónicos (67, 70).

Individuos con ocupaciones eléctricas, sin embargo, pueden tener un potencial mayor para casos de choques eléctricos. Varios estudios de patrones de comparación reportaron casos de choque eléctrico como un trauma específico asociado con ENM (34, 63, 83-85), aunque estudios en

Japón y Suecia no observaron asociación entre las lesiones eléctricas y ENM (26, 65). Así, a pesar de las observaciones relativamente consistentes para exposición ocupacional a la radiación no ionizante y el riesgo de ENM, es posible que el choque eléctrico u otra variable no identificada asociada con las ocupaciones eléctricas, en vez de campos electromagnéticos, sea la exposición más relevante.

Los estudios descritos anteriormente se enfocan principalmente en la exposición ocupacional a la radiación no ionizante. No ha habido ninguna investigación de exposición residencial a campos electromagnéticos de frecuencia eléctrica o exposición a micro ondas o emisiones de radio-frecuencia de equipos de comunicaciones.

Sustancias Químicas Agrícolas

Las observaciones de una asociación entre la agricultura y el riesgo de ENM han llevado a la especulación de que sustancias químicas agrícolas pueden ser un factor de riesgo. Los estudios de patrones de comparación en Italia, Grecia, y Suecia han encontrado débiles, pero estadísticamente significativas, asociaciones entre el trabajo agrícola y residencia rural y el riesgo de ENM (43, 69, 86, 87). Estudios basados en la comunidad, en Suecia y Escocia encontraron la proporción de trabajadores agrícolas dos veces mayor entre los pacientes de ENM, comparado con la población general (88, 89). Una revisión de certificados de defunción en los Estados Unidos encontró una asociación positiva entre la mortalidad por ENM en el condado, y el porcentaje de la población del condado que vivía en granjas rurales (40).

A pesar de las observaciones anteriormente descritas, un número igual de estudios no ha encontrado ninguna asociación entre la agricultura o la vida rural y ENM (30, 36, 41, 42, 65, 67, 70, 85). Investigaciones en los Estados Unidos y Japón no encontraron ninguna diferencia en la proporción de casos de ENM y patrones de comparación sin ENM que reportaron trabajo agrícola anterior (41, 42, 65). Estudios de patrones de comparación adicionales en los Estados Unidos e Italia no encontraron ninguna asociación entre la residencia rural y el riesgo de ENM (30, 36, 85). Análisis en Finlandia y los Estados Unidos no encontraron ninguna indicación de que el nacimiento en un lugar rural estuviera asociado con ELA (90, 91). Finalmente, evaluaciones de la distribución proporcional de ocupaciones entre los casos de ENM en el Reino Unido, no encontraron un número en exceso de casos que habían sido previamente empleados en la agrupación ocupacional amplia de agricultores, guardabosques, y pescadores (67, 70).

Estudios de patrones de comparación que han investigado la asociación entre la exposición a sustancias químicas agrícolas y el riesgo de ELA han rendido también resultados inconsistentes. El apoyo más fuerte para tal asociación fue un estudio basado en un grupo en los Estados Unidos que encontró que hombres con exposición pasada a sustancias químicas agrícolas estaban en mayor riesgo para contraer ELA [razón de disparidad y 95% IC = 2.4 (1.2, 4.8)] (35). Una tendencia de respuesta a la exposición se observó cuando un panel de expertos higienistas industriales agruparon individuos expuestos en categorías bajas y altas (35). Dos estudios

previos de patrones de comparación anteriores, en los Estados Unidos e Italia han encontrado incrementos de dos a tres veces más en el riesgo de ELA asociados con la exposición a sustancias químicas agrícolas, pero estas estimaciones de riesgo eran imprecisas y no estadísticamente significativas (34, 63). Otros estudios no han observado una asociación entre la exposición reportada a sustancias químicas agrícolas y el riesgo de ELA (26, 31, 32). Comparaciones de casos de ENM con los patrones de comparación sin ENM en Escocia y Suecia no encontraron riesgo elevado alguno entre los pocos sujetos que habían informado de exposición ocupacional pasada a los pesticidas (26, 31). Otro estudio de patrón de comparación en Italia, no encontró una asociación entre ENM y la exposición a sustancias químicas agrícolas reportada por los individuos, a pesar de haber encontrado una elevación leve, estadísticamente significativa en el riesgo para habitantes en el medio rural (32).

Finalmente, un estudio retrospectivo de mortalidad de grupo de más de 40,000 empleados de una compañía de sustancias químicas encontró tres muertes por ELA entre empleados involucrados en la fabricación de 2,4-ácido diclorofenoxiacético (92). Se encontró que esto era más de tres veces el número de muertes por ELA de lo que se esperaba en esta grupo. Aunque cada uno de los casos estaba envuelto en la manufactura de 2,4-D, los autores indican que su respectivo empleo ocurrió durante años diferentes y por duraciones que van de 1.3 a 12.5 años (92). No hay ningún estudio adicional que apoye una asociación entre 2,4-D o herbicidas fenoxi en el riesgo de ELA.

Resumen de Factores de Riesgo Medioambientales Investigados, Relativos a Kelly AFB

ELA es una enfermedad compleja de etiología desconocida. Se han investigado varios factores de riesgo medioambientales para establecer un enlace causal, pero la evidencia acumulativa para factores específicos es limitada e inconsistente.

Se han investigado algunos metales pesados, porque es sabido que están asociados con ciertos síntomas neurológicos que son similares a los síntomas experimentados por individuos con ELA. Hasta la fecha, la evidencia enlazando la exposición a metales con ELA es inconclusa. Las investigaciones futuras de exposición a metales pesados y el riesgo de ELA se beneficiarían de la evaluación bien caracterizada de exposiciones en el pasado.

Las sustancias químicas orgánicas también están entre los contaminantes potenciales que preocupan en Kelly AFB. Varios estudios sostienen una asociación hipotética entre solventes orgánicos y el riesgo de ELA. Algunos de estos estudios han demostrado resultados mixtos, dependiendo de la selección del patrón de comparación o del sub-grupo de los casos evaluados. Como con las investigaciones del plomo y metales pesados, la mayoría de los estudios que evalúan las sustancias químicas orgánicas como un factor potencial de riesgo para ELA, padece de deficiencias en la evaluación de la exposición.

Se han descrito las exposiciones a la radiación entre algunos grupos ocupacionales en Kelly

AFB. Ninguna evidencia clara existe para una asociación entre las exposiciones a la radiación y ELA. Sin embargo, estudios anteriores habían evaluado exposiciones a la radiación que podrían ser diferentes de exposiciones potenciales en Kelly AFB, en términos producto y duración.

Finalmente, merece la pena notar que el Departamento de Asuntos para Veteranos de E.U., emitió recientemente una noticia declarando que era casi dos veces más probable que los veteranos que sirvieron en la Guerra del Golfo, desarrollaran ELA, que sus contrapartes que no fueron desplegados (93). El informe completo de estos hallazgos no está disponible todavía, así que nosotros somos incapaces de discutir las razones potenciales para esta observación o comentar sobre los factores de riesgo asociados con ELA entre los veteranos de la Guerra del Golfo y aquellos factores de riesgo que pudieran ser comunes a Kelly AFB. Estos recientes hallazgos difieren de un análisis anterior realizado por el Departamento de Defensa de E.U. que encontró que estos veteranos de la Guerra del Golfo no estaban en un mayor riesgo de hospitalización debido a ELA en los años de 1991a 1997 (94).

EVALUACION DE MORTALIDAD POR ENM EN EL CONDADO DE BEXAR, TEXAS

Propósito

Al igual que con otras enfermedades neurológicas, no hay ningún sistema de vigilancia activo para monitorear la ocurrencia de la enfermedad de ELA. Porque ésta es una enfermedad distintiva y generalmente fatal, los datos de mortalidad se han usado a menudo para indicar la ocurrencia de esta enfermedad en una comunidad o en una región más grande (13). Aunque se espera que la frecuencia de ELA en el Condado de Bexar sea demasiado bajo como para rendir modelos claros que podrían ser indicativos de variaciones sutiles en la mortalidad por la enfermedad, esta evaluación proporcionará una descripción general útil del peso de la enfermedad de ELA en la comunidad.

Métodos

Nosotros investigamos en los Archivos de Mortalidad por Causas Múltiples de 1989 a 1998 del Centro Nacional para Estadísticas Sobre la Salud (NCHS, por sus siglas en inglés) de todos los registros de fallecimientos en los Estados Unidos, con cualquier mención de la enfermedad de la neurona motora (ENM) (ICD Code 335.2) en el eje del registro. El sistema de clasificación para registrar la causa de la muerte no incluye una clave específica para ELA, pero sería de esperarse que las muertes por ELA representan la mayoría de las muertes reportadas bajo la clave ICD Code 335.2 (3, 4, 56). El eje del registro es un algoritmo de clasificación automatizada que determina la causa fundamental de la muerte de acuerdo con las condiciones y sus posiciones según aparecen en los certificados de defunción. Las variables obtenidas para cada registro incluyeron la edad al morir, sexo, raza, estado y condado donde ocurrió el deceso; y el estado y condado de residencia. Los datos de la población estratificados por la edad, sexo y raza/etnicidad para los Estados Unidos, el Estado de Texas y el Condado de Bexar, Texas en los años 1990-1998 se obtuvieron de la Oficina del Censo de los E.U. (95). Se utilizaron estimaciones intercensales durante los años de 1990 a 1998; y se usaron cifras de 1990 para 1989.

Se calcularon las tasas de mortalidad a una edad específica y 95% de intervalos confiables (IC). Para ajustar las posibles diferencias en las distribuciones de edad, las proporciones totales para el Condado de Bexar, el Estado de Texas, y los Estados Unidos, se estandarizaron las edades para la población de E.U. en el año 2000. Para determinar si había un exceso de mortalidad debido a ENM en el Condado de Bexar, calculamos las proporciones de mortalidad estandarizadas (PME) y 95% IC. El PME es la proporción de la edad estandarizada del número observado de muertes por ENM en el Condado de Bexar, a un número esperado de muertes, basado en un grupo de comparación. Para una discusión breve para ayudar a entender e interpretar PME y 95% de intervalos confiables, vea el Apéndice B. PME fue calculado usando ambos, el Estado de Texas y los Estados Unidos, como grupo de comparación. PME y 95% IC fueron calculados separadamente para mujeres y hombres.

Resultados

La Tabla 1 presenta el número de muertes con ENM [MND, por sus siglas en inglés] indicado en el certificado de defunción en el Condado de Bexar, en el Estado de Texas, y en los Estados Unidos. De las 154 muertes por ENM en el Condado de Bexar (con una población promedio de 1,261,799 durante los años 1989 a 1998), 52% fueron mujeres, comparado con 45% y 46% en el Estado de Texas y los Estados Unidos, respectivamente (datos no mostrados). La tabla 1 también presenta las tasas de mortalidad por ENM a una edad específica para las tres áreas consideradas. En estas tres áreas, las proporciones de mortalidad más altas ocurrieron entre los grupos de 65 a 74 y de 75 a 84 años de edad. La proporción total en el Condado de Bexar, 1.22 por 100,000 habitantes, fue similar a la proporción total para el Estado de Texas y levemente más baja que la proporción total para los Estados Unidos. Después de la estandarización de edad de la población de E.U. para el año 2,000, la tasa de mortalidad en el Condado de Bexar permaneció más baja que en el Estado de Texas o en los Estados Unidos. Sin embargo, debido al relativamente bajo número de casos, el 95% de intervalo confiable era amplio, y la estimación para el Condado de Bexar no era estadísticamente diferente a la de Texas o de los Estados Unidos. Las proporciones de la edad estandarizada para mujeres y hombres en el Condado de Bexar eran de 1.44 (95% IC 0.46, 2.42) y 1.60 (95% IC 0.37, 2.84), respectivamente.

Se presentan en la Tabla 2, PME por ENM en el Condado de Bexar usando el Estado de Texas y los Estados Unidos como la población de comparación. Usando Texas como la población de comparación, el PME total fue de 91.3 (95% IC 76.9, 105.7). Las mujeres tuvieron un PME arriba de 100, pero la estimación fue imprecisa, con 95% de amplios intervalos confiables. Al usar los Estados Unidos como la población de comparación, el PME total fue de 84.7 (95% IC 71.3, 98.1).

Tabla 1. Muertes por ENM y tasas de mortalidad a edades específicas (por cada 100,000), para el Condado de Bexar, Texas y los Estados Unidos, 1989-1998.

| Edad | Condado de Bexar | | Texas | | Estados Unidos | |
|----------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| | Muer-tes por ENM | Tasa (95% IC) | Muer-tes por ENM | Tasa (95% IC) | Muer-tes por ENM | Tasa (95% IC) |
| < 35 | 3 | 0.04 (-0.01, 0.09) | 33 | 0.03 (0.02, 0.04) | 474 | 0.04 (0.03, 0.04) |
| 35-44 | 9 | 0.46 (0.16,0.77) | 111 | 0.39 (0.31, 0.46) | 1550 | 0.38 (0.36, 0.40) |
| 45-54 | 22 | 1.67 (0.97, 2.37) | 234 | 1.18 (1.03, 1.33) | 3880 | 1.32 (1.28, 1.36) |
| 55-64 | 33 | 3.45 (2.31, 4.69) | 506 | 3.68 (3.36, 4.00) | 8628 | 4.05 (3.97, 4.14) |
| 65-74 | 46 | 5.96 (4.24, 7.68) | 893 | 8.39 (7.84, 8.94) | 15763 | 8.54 (8.41, 8.67) |
| 75-84 | 34 | 8.73 (5.79, 11.66) | 555 | 9.30 (8.52, 10.07) | 11505 | 10.55 (10.36, 10.74) |
| 85+ | 7 | 5.39 (1.40,93.8) | 115 | 5.92 (4.84, 7.01) | 2573 | 7.33 (7.05, 7.62) |
| Sin ajustes | 154 | 1.22 (1.03, 1.41) | 2447 | 1.34 (1.29, 1.40) | 44373 | 1.71 (1.70, 1.73) |
| Edad ajustada* | 154 | 1.50 (0.74, 2.25) | 2447 | 1.62 (1.42, 1.83) | 44373 | 1.76 (1.71, 1.81) |

* Ajuste directo a la población estándar de E.U. en el año 2000

Tabla 2. PME para ENM en el Condado de Bexar, TX usando Texas y los Estados Unidos como poblaciones de comparación.

| | PME | 95% IC |
|-------------------------------------|-------|---------------|
| Texas como población de comparación | | |
| Mujeres | 107.5 | (84.5, 130.5) |
| Hombres | 77.9 | (59.7, 96.2) |
| Ambos sexos | 91.3 | (76.9, 105.7) |
| E.U. como población de comparación | | |
| Mujeres | 97.6 | (78.7, 118.4) |
| Hombres | 73.6 | (56.4, 90.9) |
| Ambos sexos | 84.7 | (71.3, 98.1) |

Discusión

Basados en los datos de mortalidad, el Condado de Bexar no parece haber tenido un exceso de mortalidad por ENM durante los años de 1989 a 1998. La proporción de mortalidad con ajuste directo de edad para el Condado de Bexar, fue semejante a la que se encontró para el Estado de Texas. Similarmente, al comparar las muertes observadas por ENM en el Condado de Bexar, con el número de muertes que serían de esperarse si las distribuciones de edad fueran semejantes a las que se encontraron en los Estados Unidos o en el Estado de Texas, no habría ninguna evidencia de un riesgo elevado de mortalidad por ENM. En el Condado de Bexar, un porcentaje más alto de muertes por ENM ocurrió entre las mujeres, comparado con Texas y los Estados Unidos. Sin embargo, después de estandarizar a la población de E.U., las proporciones de mortalidad siguieron los patrones estatales y nacionales con una tasa de mortalidad más alta para hombres comparadas con las de las mujeres.

La interpretación de este análisis debe tener en cuenta las limitaciones reconocidas. Las inexactitudes inherentes que existen al identificar los casos basados en los datos de los certificados de defunción, particularmente cuando se consideran los desórdenes neurológicos con definiciones complejas del caso y un alto potencial para un diagnóstico errado. Comparado con muchas otras enfermedades neurológicas, ELA es muy a menudo una enfermedad mortal que es relativamente única en su presentación. El seguimiento de pacientes de ELA de clínicas con especialidad en neurología en los Estados Unidos, reveló que la enfermedad fue reportada de 72% a 91% en los certificados de defunción (96, 97). Una revisión de ex-personal militar de E.U., encontró que de 37 casos confirmados de ELA, dicha condición fue reportada en 36 de los certificados de defunción (42). Estudios de Italia y el Reino Unido reflejan un patrón similar, con aproximadamente de 75% a 95% de casos de ENM conocidos, que se reportaron como tales en los certificados de defunción (67, 98, 99). Otro estudio en Japón demostró una proporción igual de aquellos con ENM confirmada, pero codificado como otra condición (negativos falsos) y aquellos en los que se encontró que no tenían la enfermedad, pero con ENM registrada en el certificado de defunción (positivos falsos) (100). Los autores citaron esto como evidencia de que los certificados de defunción son indicadores relativamente exactos de la verdadera causa de mortalidad por esta enfermedad (100). Los datos de cada uno de estos estudios corresponden a décadas anteriores, pero no hay información actual disponible respecto a la exactitud de la información de ENM en los Estados Unidos durante los años noventa. Es más, la exactitud en los informes podría variar dentro del país, dependiendo de factores tales como cobertura para el cuidado de la salud y la disponibilidad de médicos especialistas.

Otra limitación importante de los datos en el certificado de defunción, es la falta de información en la duración de la residencia y la migración. Allí existe la posibilidad de que algunos individuos incluidos entre los decesos por ENM en el Condado de Bexar, se mudaron al área después del tiempo en que un factor importante de la enfermedad pudo haber ocurrido. En tales circunstancias, la residencia en el Condado de Bexar podría no ser un factor relevante en el inicio o progreso de la enfermedad. En contraste, ex-residentes del Condado de Bexar que murieron en otra parte, no serían contados en este análisis. Además, los datos presentados corresponden a los

años de 1989 a 1998. Nosotros no estamos en posibilidad de comentar si las aberraciones en la mortalidad por ENM pudieron haber ocurrido o no, en años anteriores; además, casos de personas vivas recientemente diagnosticadas, no están incluidas en este análisis.

Finalmente, los datos anteriores se evaluaron a nivel del condado para determinar si el patrón de mortalidad de ENM difería de lo encontrado a nivel estatal y nacional. Es de esperarse que los datos presentados para el Condado de Bexar no sean precisos con respecto a las posibles exposiciones provenientes de la Base Kelly de la Fuerza Aérea. Allí existe la posibilidad que el análisis de mortalidad a nivel del condado pudiera diluir cualquier elevación de mortalidad que pudiera existir en áreas más cercanas a la Base de la Fuerza Aérea.

CONCLUSIONES

Se espera que este documento proporcione una información básica útil, sobre ELA, para miembros de la comunidad que residen cerca de Kelly AFB. Este informe presenta una apreciación global de los factores medioambientales que han sido investigados para una asociación con el riesgo de ELA. Se han propuesto varios potenciales factores de riesgo medioambientales, pero se requiere más investigación epidemiológica antes de que puedan establecerse fuertes enlaces causales. Este informe también presenta algunos datos de mortalidad descriptivos básicos para ENM/ELA en el Condado de Bexar. Dadas las limitaciones descritas anteriormente, estos datos no deben interpretarse como evidencia de una ausencia de riesgo de ELA asociado con Kelly AFB ni tampoco pueden ofrecer algún apoyo para tal asociación. Más bien, estos datos proporcionan una información preliminar que debe evaluarse en el contexto de las otras investigaciones de ELA, de ex-trabajadores de Kelly AFB que se están llevando a cabo actualmente.

RECONOCIMIENTOS

Los autores de este informe desean agradecer la asistencia técnica de las siguientes personas:

Mary C. White, Sc.D.
Jefe de la Subdivisión de Investigaciones Sobre la Salud
División de Estudios Sobre la Salud
Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades

Michelle Lackey, M.P.H.
Epidemióloga
Subdivisión de Investigaciones Sobre la Salud
División de Estudios Sobre la Salud
Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades

Michael Lewin, M.S.
Matemático Estadístico
Subdivisión de Investigaciones Sobre la Salud
División de Estudios Sobre la Salud
Agencia para el Registro de Sustancias Tóxicas y Enfermedades

Matthew Zack, M.D.
Funcionario Médico
Centro Nacional para Prevención de Enfermedades Crónicas
y Promoción de la Salud
Centros para el Control de Enfermedades y Prevención

David Thurman, M.D., M.P.H.
Médico Epidemiólogo
Centro Nacional para Prevención de Enfermedades Crónicas
y Promoción de la Salud
Centros para el Control de Enfermedades y Prevención

Bibliografia

1. Brown RH, Jr. Motor neuron disease and the progressive ataxias. In: Isselbacher KJ, Martin JB, Braunwald E, Wilson JD, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1994:2280-2286.
2. Bobowick AR, Brody JA. Epidemiology of motor-neuron diseases. *New England Journal of Medicine* 1973;288:1047-55.
3. Mitsumoto H, Chad DA, Piroo EP. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Philadelphia, PA: F.A. Davis Company, 1998.
4. Norris F, Shepherd R, Denys E, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *Journal of the Neurological Sciences* 1993;118:48-55.
5. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2001;344:1688-700.
6. Swash M. ALS 2000: the past points to the future. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders* 2001;2 Suppl 1:S3-9.
7. Mulder DW, Kurland LT. Motor neuron disease: epidemiologic studies. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1987;209:325-32.
8. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis is a multifactorial disease. *Muscle & Nerve* 1995;18:741-52.
9. Chio A. Risk factors in the early diagnosis of ALS: European epidemiological studies. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders* 2000;1 Suppl 1:S13-8.
10. Kondo K. Motor neuron disease: changing population patterns and clues for etiology. In: Schoenberg B, ed. *Advances in Neurology*. New York: Raven Press, 1978:509-43.
11. Maasilta P, Jokelainen M, Loytonen M, Sabel CE, Gatrell AC. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986-1995. *Acta Neurologica Scandinavica* 2001;104:232-5.
12. Liliensfeld DE, Chan E, Ehland J, et al. Rising mortality from motoneuron disease in the USA, 1962-84. [see comments]. *Lancet* 1989;1:710-3.
13. Kurtzke JF. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In: Rowland LP, ed. *Human Motor Neuron Diseases*. New York: Raven Press, 1982:281-302.
14. Olivares L, Esteban ES, Alter M. Mexican "resistance" to amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1972;27:397-402.
15. Otero-Siliceo E, Arriada-Mendicoa N, Corona-Vazquez T. Frequency of motor neuron diseases in a Mexico City referral center. *Revista de Investigacion Clinica* 1997;49:445-8.
16. Annegers JF, Appel SH, Perkins P, Lee J. Amyotrophic lateral sclerosis mortality rates in Harris County, Texas. *Advances in Neurology* 1991;56:239-43.
17. Graham AJ, Macdonald AM, Hawkes CH. British motor neuron disease twin study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1997;62:562-9.
18. Mitchell JD. Amyotrophic lateral sclerosis: toxins and environment. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Other Motor Neuron Disorders* 2000;1:235-50.
19. Nelson LM. Epidemiology of ALS. *Clinical Neuroscience* 1995;3:327-31.

20. Rowland LP. Ten central themes in a decade of ALS research. *Advances in Neurology* 1991;56:3-23.
21. Cudkowicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. [see comments]. *Annals of Neurology* 1997;41:210-21.
22. Britton M. Diagnostic errors discovered at autopsy. *Acta Medica Scandinavica* 1974;196:203-10.
23. Pall HS. Metals and free radicals. In: Williams AC, ed. *Motor Neuron Disease*. London: Chapman and Hall Medical, 1994.
24. Martyn CN. Epidemiology. In: Williams AC, ed. *Motor Neuron Disease*. London: Chapman and Hall Medical, 1994.
25. Campbell AM, Williams ER, Barltrop D. Motor neurone disease and exposure to lead. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1970;33:877-85.
26. Gunnarsson LG, Bodin L, Soderfeldt B, Axelson O. A case-control study of motor neurone disease: its relation to heritability, and occupational exposures, particularly to solvents. *British Journal of Industrial Medicine* 1992;49:791-8.
27. Felmus MT, Patten BM, Swanke L. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1976;26:167-72.
28. Pierce-Ruhland R, Patten BM. Repeat study of antecedent events in motor neuron disease. *Annals of Clinical Research* 1981;13:102-7.
29. Roelofs-Iverson RA, Mulder DW, Elveback LR, Kurland LT, Molgaard CA. ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 1984;34:393-5.
30. Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. [see comments]. *Neurology* 1991;41:1077-84.
31. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Warlow CP. Risk factors for motor neuron disease: a case-control study based on patients from the Scottish Motor Neuron Disease Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1993;56:1200-6.
32. Granieri E, Carreras M, Tola R, et al. Motor neuron disease in the province of Ferrara, Italy, in 1964-1982. *Neurology* 1988;38:1604-8.
33. Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational heavy metal exposure: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1986;5:29-38.
34. Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *American Journal of Epidemiology* 1986;123:790-9.
35. McGuire V, Longstreth WT, Jr., Nelson LM, et al. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology* 1997;145:1076-88.
36. Provinciali L, Giovagnoli AR. Antecedent events in amyotrophic lateral sclerosis: do they influence clinical onset and progression? *Neuroepidemiology* 1990;9:255-62.
37. Norris FH, Padia LA. Toxic and pet exposures in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1989;46:945.
38. Scarpa M, Colombo A, Panzetti P, Sorgato P. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Modena, Italy. Influence of environmental exposure to lead.

39. Acta Neurologica Scandinavica 1988;77:456-60.
40. Guidetti D, Bondavalli M, Sabadini R, et al. Epidemiological survey of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Reggio Emilia, Italy: influence of environmental exposure to lead. *Neuroepidemiology* 1996;15:301-12.
41. Bharucha NE, Schoenberg BS, Raven RH, Pickle LW, Byar DP, Mason TJ. Geographic Distribution of motor neuron disease and correlation with possible etiologic factors. *Neurology* 1983;33:911-915.
42. Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L, Roelofs RI. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Archives of Neurology* 1996;53:730-3.
43. Kurtzke JF, Beebe GW. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: 1. A case-control comparison based on ALS deaths. *Neurology* 1980;30:453-62.
44. Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B, Axelson O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurologica Scandinavica* 1991;83:394-8.
45. Schulte PA, Burnett CA, Boeniger MF, Johnson J. Neurodegenerative diseases: occupational occurrence and potential risk factors, 1982 through 1991. *American Journal of Public Health* 1996;86:1281-8.
46. Yanagihara R. Heavy metals and essential minerals in motor neuron disease. *Advances in Neurology* 1982;36:233-47.
47. Mitchell JD. Heavy metals and trace elements in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologic Clinics* 1987;5:43-60.
48. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chromium. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2000.
49. Garruto RM. Pacific paradigms of environmentally-induced neurological disorders: clinical, epidemiological and molecular perspectives. *Neurotoxicology* 1991;12:347-77.
50. Reed D, Labarthe D, Chen KM, Stallones R. A cohort study of amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam and Rota. *American Journal of Epidemiology* 1987;125:92-100.
51. Pierce-Ruhland R, Patten BM. Muscle metals in motor neuron disease. *Annals of Neurology* 1980;8:193-5.
52. Nelson LM, Matkin C, Longstreth WT, Jr., McGuire V. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *American Journal of Epidemiology* 2000;151:164-73.
53. Longnecker MP, Kamel F, Umbach DM, et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2000;19:210-6.
54. Kilness AW, Hichberg FH. Amyotrophic lateral sclerosis in a high selenium environment. *JAMA* 1977;237:2843-4.
55. Schwarz K. Amyotrophic lateral sclerosis and selenium (Letter). *JAMA* 1977;238:2365.
56. Kurland LT. Amyotrophic lateral sclerosis and selenium (Letter). *JAMA* 1977;238:2365-6.
57. Kurtzke JF. Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Advances in Neurology* 1991;56:245-70.

57. Vinceti M, Guidetti D, Pinotti M, et al. Amyotrophic lateral sclerosis after long-term exposure to drinking water with high selenium content. *Epidemiology* 1996;7:529-32.
58. Nagata H, Miyata S, Nakamura S, Kameyama M, Katsui Y. Heavy metal concentrations in blood cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 1985;67:173-8.
59. Mitchell JD, East BW, Harris IA, Pentland B. Manganese, selenium and other trace elements in spinal cord, liver and bone in motor neurone disease. *European Neurology* 1991;31:7-11.
60. Norris FH, U KS. Amyotrophic lateral sclerosis and low urinary selenium levels. *JAMA* 1978;239:404.
61. Moriwaka F, Satoh H, Ejima A, et al. Mercury and selenium contents in amyotrophic lateral sclerosis in Hokkaido, the northernmost island of Japan. *Journal of the Neurological Sciences* 1993;118:38-42.
62. Kurlander HM, Patten BM. Metals in spinal cord tissue of patients dying of motor neuron disease. *Annals of Neurology* 1979;6:21-4.
63. Savettieri G, Salemi G, Arcara A, Cassata M, Castiglione MG, Fierro B. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991;10:242-5.
64. Mitchell JD, Davies RB, al-Hamad A, Gatrell AC, Batterby G. MND risk factors: an epidemiological study in the north west of England. *Journal of the Neurological Sciences* 1995;129 Suppl:61-4.
65. Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Archives of Neurology* 1981;38:220-6.
66. Hawkes CH, Fox AJ. Motor neurone disease in leather workers. *Lancet* 1981;1:507.
67. Buckley J, Warlow C, Smith P, Hilton-Jones D, Irvine S, Tew JR. Motor neuron disease in England and Wales, 1959-1979. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1983;46:197-205.
68. Hawkes CH, Cavanagh JB, Fox AJ. Motoneuron disease: a disorder secondary to solvent exposure? *Lancet* 1989;1:73-6.
69. Chio A, Meineri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991;10:174-84.
70. Holloway SM, Mitchell JD. Motor neurone disease in the Lothian Region of Scotland 1961-81. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1986;40:344-50.
71. Martyn CN. Motoneuron disease and exposure to solvents. *Lancet* 1989;1:394.
72. Li TM, Alberman E, Swash M. Clinical features and associations of 560 cases of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1990;53:1043-5.
73. Gunnarsson LG, Lindberg G. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden 1970-83 and solvent exposure. *Lancet* 1989;1:958.
74. Nicholas JS, Lackland DT, Dosemeci M, et al. Mortality among US commercial pilots and navigators. *Journal of Environmental Medicine* 1998;40:980-985.
75. Nicholas JS, Butler GC, Lackland DT, Tessier GS, Mohr LC, Hoel DG. Health among commercial airline pilots. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 2001;72:821-6.
76. Abarbanel JM, Herishanu YO, Osimani A, Frisher S. Motor neuron disease in textile factory workers. *Acta Neurologica Scandinavica* 1989;79:347-9.

77. Neilson S, Robinson I, Rose FC. Mortality from motor neuron disease in Japan, 1950-1990: association with radioactive fallout from atmospheric weapons testing. *Journal of the Neurological Sciences* 1995;134:61-6.
78. Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Archives of Environmental Health* 1998;53:71-4.
79. Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *American Journal of Epidemiology* 1998;148:362-8.
80. Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 2000;11:539-43.
81. Davanipour Z, Sobel E, Bowman JD, Qian Z, Will AD. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to electromagnetic fields. *Bioelectromagnetics* 1997;18:28-35.
82. Savitz DA, Checkoway H, Loomis DP. Magnetic field exposure and neurodegenerative disease mortality among electric utility workers. *Epidemiology* 1998;9:398-404.
83. Gallagher JP, Sanders M. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a report of 78 patients. *Acta Neurologica Scandinavica* 1987;75:145-50.
84. Gawel M, Zaiwalla Z, Rose FC. Antecedent events in motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1983;46:1041-3.
85. Cruz DC, Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT, Jr. Physical trauma and family history of neurodegenerative diseases in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 1999;18:101-10.
86. Granieri E. The risk of amyotrophic lateral sclerosis among laborers in Sardinia, Italy: a case-control study. *Journal of Neurology* 1985;232 Suppl:15.30.25.
87. Kalfakis N, Vassilopoulos D, Voumvourakis C, Ndjeveleka M, Papageorgiou C. Amyotrophic lateral sclerosis in southern Greece: an epidemiologic study. *Neuroepidemiology* 1991;10:170-3.
88. Gunnarsson LG, Lygner PE, Veiga-Cabo J, de Pedro-Cuesta J. An epidemic-like cluster of motor neuron disease in a Swedish county during the period 1973-1984. *Neuroepidemiology* 1996;15:142-52.
89. Holloway SM, Emery AE. The epidemiology of motor neuron disease in Scotland. *Muscle & Nerve* 1982;5:131-3.
90. Hanisch R, Dworsky RL, Henderson BE. Letter: A search for clues to the cause of amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1976;33:456-7.
91. Palo J, Jokelainen M. Geographic and social distribution of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1977;34:724.
92. Burns CJ, Beard KK, Cartmill JB. Mortality in chemical workers potentially exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) 1945-94: an update. *Occupational & Environmental Medicine* 2001;58:24-30.
93. Stolberg S. U.S. concedes link between ALS, Gulf War. *New York Times*. New York, 2001.
94. Smith TC, Gray GC, Knoke JD. Is systemic lupus erythematosus, amyotrophic lateral sclerosis, or fibromyalgia associated with Persian Gulf War service? An examination of Department of Defense hospitalization data. *American Journal of Epidemiology*

- 2000;151:1053-9.
95. U.S. Census Bureau. Population Estimates for the U.S., Regions, Divisions, and States by 5-year Age Groups and Sex: Time Series Estimates, July 1, 1990 to July 1, 1999. Washington, DC: Population Estimates Program, Population Division, U.S. Census Bureau, 2000.
 96. Hoffman PM, Brody JA. The reliability of death certificate reporting for amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Chronic Diseases* 1971;24:5-8.
 97. Juergens SM, Kurland LT, Okazaki H, Mulder DW. ALS in Rochester, Minnesota, 1925-1977. *Neurology* 1980;30:463-70.
 98. Chio A, Magnani C, Oddenino E, Tolardo G, Schiffer D. Accuracy of death certificate diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1992;46:517-8.
 99. O'Malley F, Dean G, Elian M. Multiple sclerosis and motor neurone disease: survival and how certified after death. *Journal of Epidemiology & Community Health* 1987;41:14-17.
 100. Kondo K, Tsubaki T. Changing mortality patterns of motor neuron disease in Japan. *Journal of the Neurological Sciences* 1977;32:411-24.

APENDICE A

**Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA
en el Medio Ambiente**

Tabla A. Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|--------------------|-----------|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Armon y otros (1991) | Minnesota | 1991 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Plomo ++ Soldadores + Residencia rural NA |
| Bharucha y otros (1982) | E.U | 1968-1978 | Base Población | Ecológico | ENM | Residencia rural+ Proximidad a la Industria del Metal |
| Buckley y otros (1982) | Inglaterra y Gales | 1959-1979 | Nacional | Mortalidad | ENM | Pintores NA Trabajadores textiles NA Trabajadores Eléctricos NA |
| Buckley y otros (1983) | Inglaterra/Gales | 1959-1979 | Nacional | Mortalidad, ocupación | ENM | Agricultores NA |
| Burns y otros (2001) | E.U | 1945-1994 | Grupo | Mortalidad | ELA | 2-4-D (herbicida) ++ |
| Campbell y otros (1970) | Reino Unido | 1960-1970 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Contacto con plomo++ |
| Chancellor y otros (1993) | Escocia | 1990-1991 | Base Población | Patrón de comparación | ENM | Exposición ocupacional al plomo+ Exposición ocupacional a sustancias químicas ELA + Pesticidas NA |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa; ++, asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|-----------------------|-----------|-----------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Chio y otros (1991) | Italia | 1960-1992 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Curtidores ++ Industria del hule+ Pintores de casas++ Industria textil NA Agricultores ++ Peluqueros y peñadoras ++ |
| Cruz y otros (1999) | Washington Occidental | 1990-1994 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Choque eléctrico+ Residencia rural NA |
| Davanipour y otros (1997) | California | 1997 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Campos electromagnéticos++ |
| Deapen y otros (1986) | E.U. | 1977-1979 | Nacional | Patrón de comparación | ELA | Fabricación de productos de plástico++ Choque eléctrico+ Ocupaciones con electricidad++ Pesticidas + |
| Felms y otros (1976) | Texas | 1976 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Plomo ++ Mercurio ++ |
| Gallagher y otros (1987) | Florida | 1987 | Clínica y Registros | Patrón de comparación | ELA | Choque eléctrico+ |
| Gawel y otros (1983) | Reino Unido | 1983 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Choque eléctrico++ |
| Graham y otros (1997) | Reino Unido | 1979-1989 | Registros de fallecimientos | Estudio gemelo | ENM | Pinturas usadas en el trabajo++ Manufactura/herrajes de metal NA Petroquímicos tiempo/duración NA |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa++; asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Periodo | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Granieri y otros (1988) | Italia | 1964-1982 | Base Población | Patrón de comparación | ENM | Residencia rural++ Agricultura ++ Solventes orgánicos+ Sustancias agrícolas NA Metales pesados NA |
| Gresham y otros (1986) | San Diego, CA | Enero 1985 Mayo 1985 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Exposición a metales pesados NA |
| Guidetti y otros (1996) | Emilia, Italia | 1980-1992 | Base Clínica | Mortalidad | ELA | Plomo (plasma, fluido cerebro espinal y médula espinal) + Plomo NA |
| Gunnarsson y otros (1989) | Suecia | 1970-1983 | Base Población | Patrón de comparación | ELA | Curtidores/zapateros NA Industria del hule NA Empleados de gasolineras+ |
| Gunnarsson y otros (1996) | Suecia | 1961-1990 | Base Población | Ecológico | ENM | Trabajo agrícola + |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa++; asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Periodo | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|-----------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gunnarsson y otros (1992) | Suecia | 1990 | Base Población | Patrón de comparación | ENM | Soldadura++ Trabajo eléctrico++ Solventes (comb.con herencia) ++ Metales pesados + Hidrocarburos aromáticos NA Choque eléctrico NA Sustancias químicas agrícolas NA Hidrocarburos halogenados NA Hidrocarburo volátil mezclado NA Pintores NA |
| Gunnarsson y otros (1991) | Suecia | 1970-1983 | Base Población | Patrón de comparación | ELA | Agricultores++ Trabajadores Eléctricos+ Industria relacionada con metales NA Industria química NA Impresores + Industria textil NA |
| Hanisch y otros (1976) | Los Angeles, CA | | Registro de ELA | Patrón de comparación | ELA | Lugar de nacimiento (rural vs urbano) NA |
| Hawkes y otros (1981) | Reino Unido | 1959-1963; 1970-1972 | Registro de fallecimientos | Mortalidad, ocupación | ENM | Trabajadores del cuero++ |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa; ++, asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|-------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hawkes y otros (1989) | Inglaterra y Gales | 1952-1963; 1970-1972; 1975; 1979; 1980; 1982, y 1983. | Nacional | Mortalidad | ENM | Trabajadores del cuero + |
| Holloway y otros (1982) | Escocia | 1968-1977 | Base Población | Mortalidad | ENM | Trabajo agrícola + |
| Holloway y otros (1986) | Escocia | 1961-1986 | Base Población | Patrón de comparación | ENM | Trabajadores Eléctricos+ Trabajadores del hule NA Agricultores NA Trabajadores del cuero NA Pintores NA Industria textil NA |
| Johansen (2000) | Dinamarca | 1900-1993 | Nacional | Mortalidad | ENM/ELA | Campos electromagnéticos+ |
| Johansen y otros (1998) | Dinamarca | 1900-1993 | Nacional | Mortalidad | ELA | Campos magnéticos+ |
| Kalfakis y otros (1991) | Grecia | 1964-1988 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Agricultores ++ |
| Kilness y otros (1977) | Dakota del Sur | 1965-1974 | Base Población | Ecológico; reportes de casos | ELA | Selenio + |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa; ++, asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|----------------------------------------|-----------|-----------------|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kondo y otros (1981) | Japón | 1973 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Residencia rural NA Ocupaciones con electricidad++ Choque eléctrico NA Sustancias químicas NA Industria del hule NA Impresores NA Textileras NA Radiación NA |
| Kurtzke y otros (1980) | | 1963-1967 | Nacional | Mortalidad | ELA | Soldadura NA Agricultores NA |
| Li y otros (1990) | Londres | 1965-1982 | Base Clínica | Restrospectivo | ENM | Impresores NA Trabajo con cuero NA |
| Longnecker y otros (2000) | Massachusetts | 1993-1996 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Magnesio en los alimentos (protector) NA |
| Martyn y otros (1989) | Reino Unido | 1951-1988 | Ocupación | Grupo | ENM | Industria de botas/zapatos (Solventes/cuero) NA |
| McGuire y otros (1997) | Washington Occidental | 1990-1994 | Base Población | Patrón de comparación | ELA | Sustancias químicas agrícolas++ Metales NA Solventes NA |
| Mitchell y otros (1995) | Lancashire y Sur Cumbria (Reino Unido) | 1989-1993 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Exposición a polvo y vapores+ |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa; ++, asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|--------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------|
| Nelson y otros (1995) | Japón | 1953-1990 | Nacional | Geológico | ENM | Radiación + |
| Nelson y otros (2000) | Washington Occidental | 1990-1994 | Base Población | Patrón de comparación | ELA | Cobre y zinc (dieta) NA Hierro y calcio (dieta) NA |
| Nicholas y otros (2001) | E.U. y Canadá | 1998 | Ocupacional | Grupo | ENM | Pilotos + |
| Nicholas y otros (1998) | E.U. | 1984-1991 | Base Población | Mortalidad, ocupación | ENM | Pilotos/navegantes ++ |
| Norris y otros (1989) | California | 1989 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Metales NA |
| Palo y otros (1977) | Finlandia | 1969-71 | Base Población | Mortalidad; prev | ELA | Agricultores NA Residencia rural NA |
| Pierce-Ruhly y otros (1981) | Texas | 1981 | Base Clínica | Patrón de comparación | ENM | Plomo ++ Mercurio ++ |
| Provinciali y otros (1990) | Italia | 1979-1987 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Residencia rural NA Exposición a metales pesados NA |
| Roelefs-Iverson y otros (1984) | Rochester, Minnesota | April 1977 Sept. 1978 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Metales pesados ++ |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa; ++, asociación positiva estadísticamente significativa

Tabla A (Continuación). Estudios para Evaluación de Factores de Riesgo de ELA

| Bibliografía | Lugar | Período | Fuente del Caso | Diseño de estudio | Efectos en la Salud | Resultados |
|---------------------------|-----------------------|-----------|-----------------|-----------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Savettieri y otros (1991) | Palermo, Italia | | Base Población | Patrón de comparación | ELA | Sustancias químicas agrícolas+ Solventes orgánicos+ Choque eléctrico+ |
| Savitz y otros (1998) | E.U. | 1950-1986 | Nacional | Mortalidad | ELA | Trabajadores Eléctricos++ |
| Savitz y otros (1998) | E.U. | 1985-1991 | Nacional | Patrón de comparación | ELA | Trabajadores Eléctricos++ |
| Scarpa y otros (1988) | Modena, Italia | 1976-1986 | Base Clínica | Ecológico | ELA | Exposición al plomo+ |
| Schulte y otros (1996) | E.U. | 1982-1991 | Nacional | Mortalidad, Ocupación | ENM | Industria relacionada con metales NA Pintores/escultores/artesanos + Ingenieros químicos+ Peluqueros y peinadoras + |
| Strickland y otros (1996) | Minnesota | 1996 | Base Clínica | Patrón de comparación | ELA | Soldadura++ Chapado eléctrico+ Industria del petróleo + Fabricación de pinturas/pigmentos NA Solventes orgánicos NA Agricultores NA |
| Vinceti y otros (1996) | Reggio Emilia, Italia | 1986-1994 | Base Población | Grupo | ELA | Selenio + (vía agua potable) |

NA = Ninguna asociación; +, positivo pero ninguna asociación estadísticamente significativa++; asociación positiva estadísticamente significativa

APENDICE B

Proporciones de Mortalidad Estandarizadas
y 95% de Intervalos Confiables

Para determinar si hay un exceso de una enfermedad o condición de la salud en particular, el número observado de casos en la población que vive en el área que nos ocupa, se compara con un número "esperado" de casos de una población común. La proporción del número observado y esperado de mortalidad, puede estandarizarse para eliminar posibles efectos debidos a la raza, sexo y edad. Esta proporción es llamada proporción de mortalidad estandarizada (PME).

Una proporción de O:E de 100 indica que el número de casos observados en el grupo que está siendo evaluada, es igual al número de casos esperados, basados en la proporción de la enfermedad en el grupo de comparación. Una proporción mayor de 100 indica que ocurrieron más casos de lo que se esperaba; y una proporción menor de 100 indica que ocurrieron menos casos de lo que se esperaba. Por consiguiente, una proporción de 150 se interpreta como 50% más casos de lo esperado; y una proporción de 90 indica 10% menos casos de lo esperado.

Sin embargo, debe ejercerse cautela al interpretar estas proporciones. La interpretación de una proporción depende de ambos, el valor de la proporción y los números usados para computar la proporción. Dos proporciones pueden tener el mismo tamaño pero pueden interpretarse diferentemente. Por ejemplo, una proporción de 150 basada en 2 casos "esperados" y 3 casos observados, indica un 50% de exceso en la enfermedad, pero el exceso es realmente solo 1 caso. Sin embargo, una proporción de 150 basada en 200 casos "esperados" y 300 casos observados, representa el mismo 50% de exceso en la enfermedad, pero porque la proporción está basada en un número mayor de casos, es menos probable que la estimación sea atribuible a la casualidad. Es muy improbable que 100 casos de exceso de la enfermedad ocurrieran por casualidad solamente. Sin embargo, un sólo caso de exceso, podría muy fácilmente ser debido al acontecer por casualidad.

Una cierta cantidad de variación fortuita podría esperarse cuando miramos a las diferentes condiciones de salud en las comunidades; y los estadísticos han desarrollado métodos para tomar ésto en cuenta. Un método es calcular un 95% de intervalo confiable (IC) para la proporción de O:E. El 95% IC es el alcance de valores de la proporción estimada que tienen 95% de probabilidades de incluir la verdadera proporción para la población. El intervalo confiable es una medida estadística de la precisión de la estimación de riesgo.

"Estadísticamente significativo" quiere decir que hay menos del 5% de probabilidades de que la diferencia observada sea solamente el resultado de una fluctuación al azar en el número de casos observados. Por ejemplo, si el intervalo confiable no incluye 100 y el intervalo está por debajo de 100, entonces el número de casos es significativamente más bajo que lo esperado. Similarmente, si un intervalo confiable no incluye 100 y el intervalo está por encima de 100, entonces hay un exceso significativo en el número de casos. Si el intervalo confiable incluye 100, entonces la verdadera proporción podría ser 100, y no puede concluirse con suficiente confianza que el número observado de casos refleja un exceso o déficit reales. Mientras que el 95% de intervalo confiable contenga 100, eso indica que la proporción todavía está dentro del alcance que uno podría esperar, basado en la enfermedad del grupo de comparación. Sin embargo, si el límite superior o más bajo del intervalo confiable es 100, es considerado de importancia estadística

límite. Esto significa que la proporción está cerca de ser estadísticamente significativa y que el número de casos fue más alto o más bajo de lo que se esperaba.

Además del número de casos, la amplitud del intervalo confiable refleja también la precisión de la estimación de la proporción. Por ejemplo, un intervalo confiable estrecho (103–115) indica que el tamaño de la población era suficientemente grande como para generar una estimación precisa de la proporción. Un intervalo amplio (por ejemplo, 85–450) indica mucho menos precisión y más incertidumbre, en la proporción calculada.